

早期口腔がんに対するセンチネルリンパ節生検ガイド下頸部郭清術と選択的頸部郭清術の多施設無作為比較試験

論文名	Neck Dissections Based on Sentinel Lymph Node Navigation Versus Elective Neck Dissections in Early Oral Cancers: A Randomized, Multicenter, and Noninferiority Trial
掲載雑誌	Journal of Clinical Oncology <u>号数・ページ未定</u>
著者名	Hasegawa Y, Tsukahara K, Yoshimoto S, Miura K, Yokoyama J, Hirano S, Uemura H, Sugasawa M, Yoshizaki T, Homma A, Chikamatsu K, Suzuki M, Shiotani A, Matsuzuka T, Kohno N, Miyazaki M, Oze I, Matsuo K, Kosuda S, Yatabe Y; for the HNCMM Research Group
試験の スポンサー名	Health and Labour Sciences Research Grant for Clinical Cancer Research, Japan

本試験のデザイン

未治療の早期口腔扁平上皮癌（UICC 第7版の T1-2N0 かつ深部浸潤 4mm 以上）を対象に、標準治療である選択的頸部郭清群（以下 ND 群）に対するセンチネルリンパ節生検ナビゲーション手術群（sentinel lymph node biopsy navigation surgery、以下 SNB 群）の非劣性を検証する第Ⅲ相試験である。主要評価項目を3年全生存期間（overall survival、以下 OS）とし、副次的評価項目として術後頸部機能、有害事象、3年無病生存期間（disease-free survival、以下 DFS）を評価した。

選択的頸部郭清術の郭清範囲は肩甲舌骨筋上（Level I～Ⅲ）とした。SNB 群では術中迅速病理診断にてセンチネルリンパ節（sentinel lymph node、以下 SN）に転移が判明した際には一期的に治療的頸部郭清（Level I～Ⅳ、もしくは I～Ⅴ）を追加して行った。健側の頸部に SN があり病理学的に転移がなかった場合には SN のあった領域の郭清を行った。術後の永久病理標本で SN 転移が判明した際には、初回手術から6週以内に治療的頸部郭清を行った。

転移リンパ節に節外浸潤があった場合には、術後6週以内に放射線治療、あるいは化学放射線療法が行われた。また、切除断端が陽性の場合には再切除あるいは放射線治療、あるいは化学放射線療法が行われた。

両群とも過去の報告から 3 年 OS は 85% と設定し、SNB 群の非劣性マージンを 12%、 $\alpha = 5\%$ (片側)、検出力 80% とし、必要解析数は各群 130 例で 5% の不適格例や追跡不能例を見込んで予定登録例は 274 例と設定された。

本論文における結果の要約

275 例登録されたが 4 例は適格規準の逸脱あり、ND 群 137 例、SNB 群 134 例が解析された。頸部リンパ節の転移陽性率は、ND 群で 24.8% (34/137)、SNB 群で 33.6% (46/134) であった ($p=0.190$)。3 年全生存割合は ND 群 86.6% に比し SNB 群 87.9% であり SNB 群が非劣性であることが示された。SNB 群の 1, 3, 6, 12 か月後の頸部の硬さは ND 群に比べて良好であった。

有害事象は ND 群 20 例 (14.6%)、SNB 群 12 例 (9%) に出現し、各群 1 例ずつ術後死亡 (それぞれ心筋梗塞、肺炎) があつた。

本論文における結語

SNB 群は、主要評価項目の 3 年 OS で ND 群との比較において非劣性が示され、術後 1 年までの頸部機能は良好であったことから、推奨される治療であることが示された。

コメント

臨床的に頸部リンパ節転移のない早期口腔がんにおいて 23-43% に潜在的リンパ節転移がある。このような潜在的リンパ節転移に対して郭清せずに経過観察をする watchful waiting とするか選択的頸部郭清を行うかについては長らく議論されていた。2015 年の NEJM 誌において D'Cruz らが単施設の大規模な無作為化比較試験の結果を発表し、選択的頸部郭清術の優位性を示して以来、選択的頸部郭清術を行うことが標準治療と考えられてきた [1]。しかしながら頸部郭清術を行うことで頸部の疼痛、線維化による絞扼感、副神経麻痺などがみられることがあり、術後の QOL を損なうことが懸念されるため、低侵襲治療として SNB の N0 口腔癌への応用が期待されていた。本試験において SN 転移の有無を確認することで多くの症例で頸部郭清術を回避することが可能であり、選択的頸部郭清に比べて生存率においても非劣性であることが示された。フランスにおいても口腔・中咽頭の T1-2N0 (UICC 第 7 版) で経口腔的にトレーサーの注入が可能な症例で主要評価項目を頸部リンパ節無再発生存期間として、

Hasegawa らと同様のデザインで試験が行われ、SNB 群と ND 群の 2 年頸部リンパ節無再発生存率はそれぞれ 90.7%、89.6%と同等で、術後 6 か月時点の頸肩後遺症は ND 群が有意に不良と、Hasegawa らの報告と同様の結果が報告されている [2]。

今後、診断モダリティの向上などにより watchful waiting が再評価される可能性もあるが、口腔がんの場合、潜在的な舌内リンパ節転移や健側リンパ節転移など SNB の手法でなければ早期発見が困難である症例も存在する。センチネルリンパ節生検ナビゲーション手術は侵襲性と根治性の双方においてバランスのとれた合理的な治療選択肢であると考えられる。

センチネルリンパ節生検ナビゲーション手術の今後の課題としては、放射性同位元素を用いることでの実施施設の制限があること、医療コスト面での検証がまだ十分なされていないこと、術中迅速病理診断での微小転移癌同定の煩雑さ、困難さがあげられる。しかしながら、乳がんや皮膚悪性黒色腫ではすでに保険収載され一般治療として普及しているように、本試験の結果により早期口腔扁平上皮癌に対するセンチネルリンパ節生検が保険収載され、予防的頸部郭清と同様に標準的な治療オプションとなることが望まれる。

参考文献

- [1] D'Cruz AK, Vaish R, Kapre N, Dandekar M, Gupta S, Hawaldar R, Agarwal JP, Pantvaidya G, Chaukar D, Deshmukh A, Kane S, Arya S, Ghosh-Laskar S, Chaturvedi P, Pai P, Nair S, Nair D, Badwe R; Head and Neck Disease Management Group. Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Aug 6;373(6):521-9. doi: 10.1056/NEJMoa1506007. Epub 2015 May 31. PMID: 26027881.
- [2] Garrel R, Poissonnet G, Moyà Plana A, Fakhry N, Dolivet G, Lallemand B, Sarini J, Vergez S, Guelfucci B, Choussy O, Bastit V, Richard F, Costes V, Landais P, Perriard F, Daures JP, de Verbizier D, Favier V, de Boutray M. Equivalence Randomized Trial to Compare Treatment on the Basis of Sentinel Node Biopsy Versus Neck Node Dissection in Operable T1-T2N0 Oral and Oropharyngeal Cancer. *J Clin Oncol.* 2020 Dec 1;38(34):4010-4018. doi: 10.1200/JCO.20.01661. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33052754.